

DISKUSSIONSBEITRAG ZUR FRAGE
VON
BROMSULPHALEINDOPPELBELASTUNGEN

Wolfgang Janson-Müller

=

1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555224_0107

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. H. Schwieglk

DISKUSSIONSBEITRAG ZUR FRAGE
VON
BROMSULPHALEINDOPPELBELASTUNGEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Janson-Müller
aus Cottbus

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. D. MICHEL
Mitberichterstatter:	Professor Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 22. 12. 1964



DISPOSITION

A. EINLEITUNG

- I. VORBEMERKUNGEN ZUR ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER LEBER
- II. AUFGABE UND FUNKTION DER LEBER IM ORGANISMUS

B. BSP-ELIMINATION

- I. QUALITATIVE BSP-AUSSCHIEDUNG DURCH DIE LEBER
- II. QUANTITATIVE BSP-AUSSCHIEDUNG, EXTRAKTIONSFAKTOR, CLEARANCE, BSP-VERTEILUNGSRAUM

C. LEBERDURCHBLUTUNGSMESSUNG NACH DER METHODE VON BRADLEY

D. METHODIK BEI BSP-DOPPELBELASTUNGEN

- I. VERSUCHSANORDNUNG UND VERSUCHSBEDINGUNGEN
- II. VERSUCHSERGEBNISSE, TABELLEN, GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER EXTINKTIONSWERTE AUS TABELLE 1 UND 2

E. AUSWERTUNG UND BESPRECHUNG DER VERSUCHS- ERGEBNISSE

- I. ZUR EINSTELLUNG EINES STEADY STATE IM PLASMA
- II. WIEDERHOLBARKEIT VON BSP-TESTS
- III. STATISTISCHE AUSWERTUNG

F. ZUSAMMENFASSUNG

G. LITERATURVERZEICHNIS

LEBENS LAUF

EINLEITUNG

I. VORBEMERKUNGEN ZUR ANATOMIE UND HISTOLOGIE DER LEBER

Die Leber des gesunden Erwachsenen wiegt durchschnittlich 1,5 kg und ist damit das größte parenchymatöse Organ des menschlichen Körpers. Sie ist dunkelbraun-rot und ein Organ von brüchig-weicher Konsistenz und geringer Elastizität. Ihre Form entspricht annähernd der Gestalt eines halbierten Kugelsegmentes. Mit ihrer Hauptmasse, dem rechten Lappen, ist sie in die Wölbung der rechten Zwerchfellkuppe eingelagert, befestigt durch Aufhängebänder, die in ihren Serosaüberzug einstrahlen, und gestützt vom Gastrointestinaltrakt.

Das Parenchym der Leber besteht aus den mit vielen Seiten, Kanten und Ecken ausgestatteten Leberläppchen, die durch spärlich vorhandenes interstitielles Bindegewebe unvollständig voneinander getrennt werden. In diesem Bindegewebe, den GLISSONschen Feldern, verlaufen die Äste der Pfortader und der A. hepatica, sowie die kleinen und mittleren Gallengänge. Die Kapillaren der Pfortader dringen als Leberblutkapillaren in die Leberläppchen ein und bilden in der Mitte die Zentralvene des Leberläppchens. Über Schaltvenen und Sammelvenen vereinigen sie sich zu den Lebervenen. In den Leberblutkapillaren oder Sinusoiden zwischen den Leberzellbalken anastomosieren die Äste der A. hepatica mit denen der Pfortader. Das Kapillarendothel wird von den Leberzellen nur durch eine dünne, auch für Eiweiß durchlässige Gitterfaserhülle getrennt. Die der Kapillarwand aufgelagerten v. KUPFFERschen Sternzellen werden dem reticulo-endothelialen System zugeordnet. Verborgenen in den Leberzellbalken verlaufen die Gallenkapillaren, ein Netz wandloser, von den Leberzellen allein begrenzter Kanälchen. Dadurch vollzieht sich der Abstrom der Zellgalle physiologischerweise stets getrennt von den Blutkapillaren. Die Gallenkapillaren verbinden sich an der Läppchenoberfläche zu den kleinen und mittleren Gallengängen, die sich im interlobulären Bindegewebe zu größeren und in den beiden großen Leberlappen zu zwei großen Gallengängen zusammenschließen. Beide Gallengänge vereinigen sich an der Leberpforte zum Ductus hepaticus communis.

Obwohl die Pfortader aus einem Kapillargebiet entspringt und sich in ein zweites aufteilt, wird eine gute Leberdurchblutung erreicht durch die oben erwähnten Anastomosen mit der A. hepatica und deren Druck sowie durch den Sog vom rechten Vorhof über die V. cava inferior und die Lebervenen.

II. AUFGABE UND FUNKTION DER LEBER IM ORGANISMUS

Eine zentrale Rolle spielt die Leber im Stoffwechselgeschehen des Organismus: Im Kohlehydratstoffwechsel fällt ihr die Aufgabe der Verwertung von Glucose, Galaktose, Fructose und Milchsäure zu. Im Eiweißstoffwechsel übernimmt sie den Abbau der Aminosäuren und die Harnstoffbildung, die Albuminsynthese und auch Bildung der α - und β -Globuline und greift in den Gerinnungsmechanismus des Blutes ein. Im Fettstoffwechsel obliegt der Leber der Abbau der Fettsäuren sowie die Bildung und Verwertung des Plasmacholesterins und der Plasmaphosphatide. Weiterhin übt die Leber wichtige Inaktivierungs- und Entgiftungsfunktionen aus durch Oxydation, Reduktion, Bindung an Glucuronsäure, Schwefelsäure, Glykokoll und Acetylierung. Außerdem kommt der Leber eine gewisse Bedeutung im Wasser-, Mineral- und Hormonstoffwechsel zu und sie beteiligt sich auch wesentlich an der Enzyymbildung.

Die außerordentlich große Bedeutung der Leber geht auch daraus hervor, daß sie mit 25 % den höchsten Sauerstoffverbrauch des Organismus aufweist. Neben der Milz, den Lungen und den Venenplexus der Haut ist sie als Blutspeicher an der Anpassung des Kreislaufs an den Blutbedarf des Organismus beteiligt. Im Bedarfsfall verringert die Leber ihre eigene Blutmenge und gibt Blut an den Gesamtkreislauf ab.

Nicht zuletzt ist die Leber auch ein Sekretionsorgan, wobei das wichtigste Sekret die Galle ist, zugleich Sekret und Exkret. Pro Tag werden bis zu 1200 cm³ Lebergalle produziert und in der Gallenblase gespeichert und eingedickt. Mit der Galle wird der Gallenfarbstoff, das beim Abbau des Hämoglobins entstehende Bilirubin, in den Darm ausgeschieden. Die tägliche Bilirubinausscheidung mit der Galle beträgt etwa 200 - 300 mg. Außerdem enthält die Galle als wichtige Bestandteile die Gallensäuren, die die Resorption des verdauten Fettes und damit auch der fettlöslichen Vitamine ermöglichen, sowie unverestertes Cholesterin.

Zur Prüfung der einzelnen Teilfunktionen der Leber werden die sogenannten Leberfunktionsproben angewandt. Mit einer einzelnen Probe lassen sich selbstverständlich immer nur einzelne Teilfunktionen erfassen, beispielsweise solche des Kohlehydratstoffwechsels, des Eiweißstoffwechsels oder der exkretorischen Funktion gegenüber bestimmten Belastungssubstanzen.

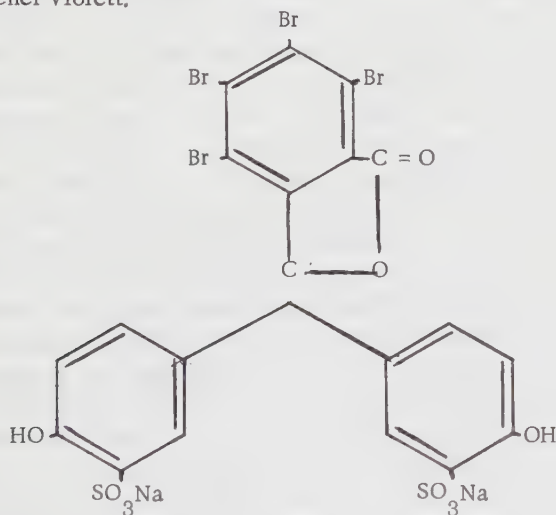
Die exkretorische Funktion der Leber läßt sich prüfen durch Messung der Elimination in die Blutbahn injizierter, gallenfähiger Farbstoffe. Bestimmt wird die Grösse und der zeitliche Ablauf der Elimination. Die intakte Leber scheidet die entsprechenden Prüfsubstanzen rasch, die kranke Leber mit mehr oder weniger deutlicher Verzögerung aus. Die Zahl der für diese Chromodiagnostik verwendeten Farbstoffe ist groß. Es seien hier genannt Methylenblau, Indigocarmin, Fuchsin S,

Kongorot, Phenoltetrachlorphthalein, Bromsulphalein und schließlich, als körpereigener Stoff, das Bilirubin. International am weitesten verbreitet ist heute die Bromsulphaleinprobe (BSP-Test), da über ihre gute klinische Brauchbarkeit zur Prüfung der Ausscheidungsfunktion der Leber kein Zweifel besteht.

BSP-ELIMINATION

I. QUALITATIVE BSP-AUSSCHIEDUNG DURCH DIE LEBER

Die von ROSENTHAL und WHITE bereits 1924 angegebene Probe verwendet als Testsubstanz einen Indikatorfarbstoff, das Dinatriumsalz der Phenoltetrabromphthaleinsulfonsäure. Bei saurerer und neutraler Reaktion ist der Indikator farblos, bei alkalischer violett.



Struktur des Bromsulphaleins

Die bei der Elimination des Farbstoffs aus dem Blut ablaufenden Vorgänge sind heute noch nicht lückenlos geklärt. Nach der Injektion von BSP in die Vene verteilt sich der Farbstoff im Blutplasma. Auf papierelektrophoretischem Weg konnte nachgewiesen werden, daß bei normalen Farbstoffkonzentrationen bis zu 0,1 % der Farbstoff zum größten Teil (90 %) an die Albuminfraktion gebunden wird. Der Rest bleibt ungebunden, ein kleiner Teil ist an die α_1 -Globulinfraktion gebunden.

Die Albumine üben also eine Venikelfunktion für BSP aus, wobei der Farbstoff eine feste, fast quantitative, stabile Komplexbindung mit den Albuminen eingeht. Bei schweren Dysproteinämien mit starker Albuminverminderung ist bei gleicher Farbstoffkonzentration der albumingebundene Anteil wesentlich geringer als bei Normalseren (1, 2, 3). Wegen dieser Komplexbindung mit den Albuminen verhindert Serum die Dialysierbarkeit von BSP in vitro, und auch in vivo diffundiert der Farbstoff nur sehr langsam in die verschiedenen Gewebe. Zwar werden nur relativ geringe Gewebskonzentrationen erreicht, doch konnte bei Infusionsversuchen nachgewiesen werden, daß auf diese Weise immerhin 15 % der verabreichten Dosis abwandern, vor allem in die quergestreifte Muskulatur (4).

Einen kleinen BSP-Anteil läßt die Niere regelmäßig in den Harn übertreten, doch ist die Ausscheidung, solange nicht lang andauernde, sehr hohe Blutkonzentrationen bestehen, unbedeutend. Die Niere tritt als vikarisierendes Ausscheidungsorgan für BSP jedenfalls nicht in Erscheinung (5). Während also die Blutgewebsschranke für BSP im allgemeinen schwer durchgängig ist, muß die Leber über einen besonderen Aufnahmemechanismus verfügen, werden doch gegen 90 % der injizierten Dosis in diesem Gefäßabschnitt aus dem Blut entfernt (6). Bei einmaliger Leberpassage sinkt die Farbstoffkonzentration normalerweise um mehr als die Hälfte (7). Möglicherweise beruht dieses "Extraktionsvermögen" der Leber auf der Fähigkeit, BSP von der Albuminbindung zu lösen (8). ADLER (9) und SCHEL-LONG (10) haben nach Blockade des RES durch Tuscheinjektionen eine Hemmung der BSP-Aufnahme durch die Leber beobachtet und daraus geschlossen, daß der Farbstoff aus dem Blut zunächst von den KUPFFERSchen Sternzellen aufgenommen und von diesen an die Leberzellen weitergegeben werde. Andere Versuche ergaben jedoch, daß die Hemmung der BSP-Extraktion nicht auf einer Blockierung des RES, sondern auf einer unbeabsichtigten Schädigung der Leberzellen durch das Suspensionsmittel beruhte (11). MENDELHOFF (12) und Mitarbeiter konnten fluoreszenzmikroskopisch in Leberschnitten Farbstoff in den polygonalen Leberparenchymzellen, dagegen nicht in den KUPFFERSchen Sternzellen nachweisen, ein Befund, der auch isotopendiagnostisch bestätigt werden konnte (13).

HANZON (14) hat die Aufnahme eines dem BSP chemisch verwandten, fluoreszierenden Farbstoffes, des Uranin, durch die Rattenleber in situ mikroskopisch beobachtet; etwa 30 sec nach der Injektion erschien der Farbstoff in den Leberzellen; während er sich im Zellinnern homogen verteilte, erfolgte an den Zellmembranen, also gegen die Sinusoide und Gallenkapillaren zu, eine beträchtliche Anreicherung. Diese Grenzflächen sind ohne Zweifel für die Aufnahme aus dem Blut und für die Sekretion in die Galle von besonderer Bedeutung. Bereits nach einer Minute war der Farbstoff in den Gallenkapillaren sichtbar. Der Sekretionsweg von bilirubinähnlichen Farbstoffen durch die Leberzellen hindurch darf demnach wohl als sicher angenommen werden. Welche Rolle den Gallenkanälchen mit ihrer reichlichen arteriellen Blutversorgung dabei zukommt ist noch umstritten (15). Während

der Leberzellpassage des BSP findet zunächst eine Speicherung in den Leberzellen statt, wie sie beispielsweise mit radioaktivem BSP bei der Ratte nachgewiesen wurde (16). Dann wird der Farbstoff chemisch umgewandelt und in die Galle sezerniert. Zwei voneinander unabhängige Vorgänge, Speicherung und Sekretion nach chemischer Umwandlung ermöglichen den BSP-Transport vom Blut in die Galle. So kann die Fähigkeit zur Speicherung durchaus noch vorhanden und intakt sein zu einem Zeitpunkt, wo die Sekretion bereits stark gestört ist, wie nach experimenteller Leberschädigung bei Hunden mit markiertem BSP nachgewiesen werden konnte (4). Die Speicherung geht parallel zur jeweiligen Blutkonzentration und wird deshalb in mg gespeichertem Farbstoff pro mg% Zunahme der Plasmakonzentration angegeben; Beim Menschen wurde sie auf etwa 60 mg pro mg %, bezogen auf 1,73 m² Körperoberfläche berechnet (17). Diese intracelluläre Anreicherung in Konzentrationen, welche diejenigen im Plasma übertreffen, wird wahrscheinlich durch eine Bindung an die Zellaalbumine ermöglicht (18). Die Zwischenschaltung eines Speicherraumes zwischen Blut und Galle hat zur Konsequenz, daß von den Klärungsverhältnissen im Blut nicht ohne weiteres auf das Sekretionsgeschehen geschlossen werden darf, und daß sich rasche Schwankungen der Blutkonzentration zeitlich verzögert und verzerrt auf die Ausscheidung in die Galle übertragen. Von verschiedenen Autoren (19 - 23) wurde in letzter Zeit durch Versuche mit Hunden, Kaninchen, Katzen, Ratten und auch beim Menschen nachgewiesen, daß BSP durch Überführung in chromatographisch auftrennbare Konjugationsverbindungen während der Leberzellpassage zu einem beträchtlichen Teil chemisch umgewandelt wird. Konjugationspartner ist nicht wie beim Eilirubin die Glucuronsäure, sondern Glycin, Glutaminsäure und Alanin. Reinjiziert man die chromatographisch aufgetrennten Fraktionen wieder, so werden sie z. T. unverändert ausgeschieden, z. T. gehen sie in einer bestimmten Reihenfolge ineinander über; jedoch zeigen sich deutliche Unterschiede bezüglich Speicherung und Sekretionsgeschwindigkeit (24). Größere Mengen dieser Konjugationsprodukte werden nur in der Galle gefunden, geringere Konzentrationen sollen jedoch längere Zeit nach der BSP-Verabfolgung auch im Blut nachzuweisen sein. Dies wirft wieder die Frage nach der Existenz eines enterohepatischen Kreislaufes für BSP auf: LORBER u. SHAY (25) haben nach intraduodenalen BSP-Instillationen das Auftreten geringer BSP-Konzentrationen im Blut festgestellt, und schließlich sank der nach intravenöser Injektion erreichte BSP-Spiegel schneller ab, wenn man die Galle absaugte. Aus diesen Beobachtungen schlossen sie auf eine enterohepatische BSP-Zirkulation und sahen diese als ein bedeutendes Störungsmoment des Testes an, zumindest soweit der Test mit 5 mg BSP pro kg Körpergewicht durchgeführt würde. Bei Vorliegen eines solchen enterohepatischen BSP-Kreislaufs dürfte besonders der 45- und 60-Minuten-Wert im Serum beeinflusst werden, da zu dieser Zeit die stärkste BSP-Exkretion nach der Injektion zu beobachten ist (26). BRAUN

und Mitarbeiter (27) konnten aber nach Farbstoffkonzentrationsmessungen zu diesem Zeitpunkt kein rückresorbiertes BSP im Serum nachweisen und halten einen enterohepatischen Kreislauf des BSP für unwahrscheinlich. Auch HERKEN und STAPENHORST (28) konnten nach intraduodenaler Installation einer wäßrigen BSP-Lösung keinen Farbstoff im Serum finden. Anschließend applizierten sie das BSP in Duodenalgalle gelöst, um dadurch günstigere und natürlichere Resorptionsbedingungen zu schaffen. Auch bei diesen Versuchen ließen sich kein BSP im Serum nachweisen. Um bei der Klärung dieser Frage methodische Fehlerquellen auszuschließen, haben PEZOLD und KESSEL (29) den Duodenalraum mit der BARTELHEIMERSchen Sonde abgeschlossen und nach Installation von BSP in die Sonde in definierten Zeitabständen Venenblut zur Messung der BSP-Konzentration im Serum entnommen. Nach häufigen Blutentnahmen bis zu 60 Minuten nach der intraduodenalen Farbstoffgabe fanden sie kein BSP im Blutserum und lehnen einen enterohepatischen Kreislauf dieses Farbstoffes ab.

Ob nun diese BSP-Konjugationsprodukte, die KREBS (24) in geringen Konzentrationen nach BSP-Verabreichung auch im Blut fand, via Lymphe oder auf einem anderen Weg dorthin gelangen, ist nicht bekannt, doch muß die Möglichkeit eines Einflusses auf die zeitliche Ausscheidung besonders in der Spätphase, auch von dieser Seite her, in die Überlegungen mit einbezogen werden, ob die Konjugation von BSP für die Sekretion von Bedeutung ist, ist ungewiß, da freies BSP offenbar mindestens ebenso leicht ausgeschieden wird wie konjugiertes. Der eigentliche Mechanismus, welcher der Leber ermöglicht, BSP in der Galle auf mehr als das 100fache der Plasmakonzentration anzureichern, ist weitgehend unbekannt. CLODI und Mitarbeiter (30) beobachteten eine auffallende, mit der Ausscheidung des BSP zunehmende Aminosäureausscheidung in die Galle, die z. B. für Glycin das 20fache der normalen betrug. Es bleibt weiter zu untersuchen, ob dies nicht Ausdruck einer toxischen Wirkung des BSP auf die Leberzelle ist. Schon die Ausscheidung des BSP in einer an Aminosäuren gekoppelten Form ist als Entgiftungsfunktion der Leber aufzufassen; somit stellt die BSP-Probe nicht nur eine Farbstoffeliminationsprobe, sondern auch eine Probe der Entgiftungsfunktion der Leber dar. Möglicherweise können auf Grund dieser mit der BSP-Elimination parallel laufenden Aminosäureausscheidung noch offenstehende Fragen zum BSP-Ausscheidungsmechanismus abgeklärt werden.

II. QUANTITATIVE BSP-AUSSCHIEDUNG, EXTRAKTIONSFAKTOR, CLEARANCE, BSP-VERTEILUNGSRAUM

Um die quantitative BSP-Ausscheidung durch die Leber zu bestimmen bediente man sich u. a. kontinuierlicher BSP-Infusionen und der Lebervenenkatheterisierung. Analog zu den Prüfungen der Nierenfunktionen gab man die Clearance für BSP an. Weiterhin berechnete man nach dem FICKschen Prinzip die Leberdurch-

blutung.

Die Eliminationsgeschwindigkeit des BSP aus dem Blut ist nach Absättigung der Speichervorgänge vornehmlich abhängig von der Ausscheidungskapazität der Leber. In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, daß die extrahepatische Farbstoffaufnahme bei normaler Leberfunktion nur gering ist, wenn der BSP-Plasmaspiegel konstant gehalten wird (31). Diese Ergebnisse konnten auch beim Menschen bestätigt werden (32). Es wird also angenommen, daß bei niedrigen Plasmaspiegeln die hepatische Clearance ein Vielfaches der extrahepatischen beträgt und der extrahepatische Farbstoffverlust im Verhältnis zur Gesamtelimination unbedeutend ist (33, 34). CASTENFORS u. a. (35) dagegen stellten bei Durchblutungs-messungen nach der BSP-Methode Auswirkungen auf die Durchblutungsgröße bei Änderungen der BSP-Plasmakonzentration fest und erklärten ihre Ergebnisse mit einer extrahepatischen Aufnahme und Abgabe von BSP.

Nach BRADLEY u. a. (6) läßt sich mittels kontinuierlicher BSP-Infusionen ein steady state im Plasma erreichen unter der Bedingung, daß die Infusionsdosis unterhalb einer bestimmten Grenze bleibt. Bei Infusionsraten unterhalb 0,16 mg pro kg pro min. wird der Farbstoff zu nahezu konstanten Ausscheidungs-raten aus dem Blut eliminiert (4). Nach Einstellung des Gleichgewichts verhält sich der Blutspiegel proportional zur Infusions- und damit auch zur Sekretionsgeschwindigkeit (36). Dies würde bedeuten, daß Extraktionsfaktor (prozentuale Abnahme der Konzentration bei einmaliger Leberpassage) und Clearance (ml pro min. vom Farbstoff vollständig geklärte Plasmamenge) über einen bestimmten Bereich konstant sind. Die Proportionalität zwischen Blutgehalt einerseits, BSP-Aufnahme und Sekretion andererseits mit Konstantbleiben von Extraktionsfaktor und Clearance ist dadurch begrenzt, daß die Ausscheidung nicht über einen bestimmten Höchstwert gesteigert werden kann. Eine stärkere BSP-Zuflußrate führt zu einer progredient abnehmenden relativen Farbstoffausscheidung. Das Sekretionsmaximum beim Menschen wurde von WHEELER und Mitarbeitern (17) mit 7 bis 9 mg pro min., bezogen auf $1,73\text{ m}^2$ Körperoberfläche, angegeben; es wird bei einer Plasmakonzentration von etwa 3 mg % erreicht. Die Fähigkeit der Leberzelle, eine bestimmte optimale BSP-Konzentration in der von ihr sezernierten Galle zu erreichen, ist also begrenzt und kann auch durch ein massives BSP-Angebot nicht gesteigert werden. Übertrifft die Infusionsgeschwindigkeit den maximalen Sekretionswert, dann nimmt zu Beginn die Sekretionsgeschwindigkeit zu bis zum Sekretionsmaximum und bleibt dann auf diesem stehen. Die verbleibende Differenz zwischen Zufuhr und Ausscheidung führt zu einem gleichmäßigen, ungefähr linearen Anstieg der Blutkonzentration. Dementsprechend nehmen Extraktionsfaktor und Clearance mehr und mehr ab. Ob die Leberzelle jedoch bei kontinuierlichen BSP-Infusionen, die bis zu zwei Stunden dauern, ebenso kontinuierlich den Farbstoff ausscheidet und sich also tatsächlich ein steady state im Blutplasma einstellen läßt, oder ob die Ausscheidungskapazität

tät während dieser Zeit geringer wird, soll später erörtert werden.

Nach einmaliger i. v. -Injektion von BSP finden die oben erwähnten Gesetzmäßigkeiten ihre dynamische Anwendung. Die eigentliche Sekretion verhält sich zwar bis zu einem oberen Grenzwert proportional zum jeweiligen BSP-Angebot; daneben laufen aber noch akzessorische Vorgänge ab, wie die Speicherung und Entspeicherung in den Leberzellen, die chemische Umwandlung durch Konjugation, dann geringe Abwanderungen in die verschiedenen Körpergewebe, renale Ausscheidung und möglicherweise ein enterohepatischer Kreislauf. PILLER (18) hat an Hand von Ausscheidungskurven, die er nach Injektion von BSP in steigender Dosis bei Kaninchen erhält, die BSP-Ausscheidung erläutert. Konzentrationsanstieg und Durchmischung sind spätestens 3 Minuten nach Injektion abgeschlossen. Nach normalen BSP-Dosen (5mg pro kg beim Menschen) nimmt der Blutgehalt bis zur 20. bzw. 30. Minute nach Injektion relativ rasch ab; die Kurve fällt zunächst steil, um dann zunehmend flacher zu verlaufen. Als Leberparenchymale Ausscheidung, Clearance und Extraktionsfaktor nehmen von Anfang an bereits ab. Der Einfluß der akzessorischen Faktoren auf die Ausscheidungsergebnisse ist offenbar so dominierend, daß ein direkter Zusammenhang mit der Sekretion in die Galle gar nicht mehr zu erkennen ist. Unmittelbar nach der i. v. -Injektion herrscht ein hohes Konzentrationsgefälle Blut - Gewebe, das eine vermehrte Diffusion in die verschiedenen Gewebe, erhöhte renale Ausscheidung und vor allem Speicherung in den Leberzellen bewirkt. Dadurch erfolgt ein beträchtlicher Konzentrationsabfall im Blut, noch bevor die eigentliche Sekretion richtig in Gang gekommen ist; dieser initiale Konzentrationsabfall ist also von der Sekretion relativ unabhängig. Auch nach höheren Dosen sinkt der BSP-Spiegel im Blut so weit ab, daß das Sekretionsmaximum als limitierender Faktor noch keine Rolle spielt. Die Konzentration in der Galle steigt dann zwar schon bis in den Bereich der maximalen Sekretionsleistung an, um jedoch gleich wieder abzufallen. Erst nach massiven BSP-Gaben scheint durch Erreichen des maximalen Sekretionsvermögens der Leber eine Verlangsamung des Konzentrationsabfalls im Blut einzutreten (18).

Die Speicherphase ist abgeschlossen, wenn sich der Farbstoffgehalt des Leberparenchyms mit demjenigen des Plasmas im Gleichgewicht befindet. PILLER (37) konnte bei gewissen anikterischen Hepatitiden, bei denen die Sekretion extrem und selektiv gestört ist, darlegen, wie infolge der Farbstoffaufnahme durch die Leberzellen mehr als 50 % der verabreichten Dosis innerhalb der ersten 20 Minuten nach Injektion aus dem Blut abwandern. Dann besteht Sättigung der Leberzellen, d. h. die Leber ist in Bezug auf den betreffenden Gehalt im Plasma unfähig, zusätzlich Farbstoff aufzunehmen. BRAUER (38) zeigte mittels S^{35} -markiertem BSP, daß dieser zunächst gespeicherte Farbstoff an intracelluläres Eiweiß gebunden ist und einen Vorrat bildet, an dem später injiziertes BSP in gewissem Sinne vorbeidiffundieren kann. Nach intravenöser Injektion werden bei mehr oder weniger intak-

ter Sekretion etwa folgende Farbstoffverschiebungen stattfinden: Bei anfangs hohem BSP-Blutspiegel wird sich zunächst der hepatocelluläre Speicher bis zum Konzentrationsgleichgewicht zwischen Plasma und Leberzelle auffüllen und weiterer Farbstoff von der Blutbahn her wird durch die Leberzellen hindurch direkt in die Gallenkapillaren sezerniert. Bei fallender Blutkonzentration wird sich der hepatocelluläre Speicher wieder entleeren, so daß die Sekretion jetzt aus der doppelten Quelle von Blutplasma und Leberreservoir gespeist wird. Der Zuschuß von gespeichertem BSP bremst natürlich den Konzentrationsabfall im Blut und erklärt das Flacherwerden der Ausscheidungskurve etwa 20 - 30 Minuten post injectionem. Zu berücksichtigen ist, daß der Übergang von der Speicherphase zur Phase der Entspeicherung sich in den verschiedenen Läppchengebieten nicht genau gleichzeitig abspielen wird.

Diese neuere Vorstellung der Eliminationsvorgänge beinhaltet, daß als Verteilungsraum des BSP nicht nur das Blutplasma, sondern auch der hepatocelluläre Speicher zu gelten hat. Der gesamte Verteilungsraum dürfte etwa das 2 - 3fache des Plasmavolumens betragen.

LEBERDURCHBLUTUNGSMESSUNG NACH DER METHODE VON BRADLEY

BRADLEY (6. 39) hat eine Möglichkeit angegeben, mittels BSP-Infusionen die Größe der Leberdurchblutung mit einer indirekten Methode an Menschen und an Versuchstieren ohne erforderliche chirurgische Maßnahmen oder Narkose zu messen. Nach dem FICKschen Prinzip läßt sich diese Größe errechnen aus der Eliminationsgeschwindigkeit des Farbstoffs, dividiert durch die arterio-venöse Plasmakonzentrationsdifferenz nach folgender Formel:

$$I = \frac{M}{C_a - C_v} \cdot \frac{1}{100 - \text{Hkt.}} ;$$

- I = Leberdurchblutung (ml/min.)
 M = Hepatischer Farbstoffverlust oder Infusionsgeschwindigkeit (mg./min.)
 C_a = Arterielle oder peripher-venöse Plasma-BSP-Konzentration (mg/ml)
 C_v = Plasma-BSP-Konzentration des Lebervenenblutes (mg/ml)
 Hkt. = Hämatokrit (Vol. -%).

Dabei ist jedoch weder die Eliminationsgeschwindigkeit noch die arterio-venöse Differenz direkt meßbar, so daß die errechneten Werte eine beträchtliche Schwankungsbreite aufweisen, zumal sich die Methode auf die im folgenden erwähnten Voraussetzungen stützt, die nicht immer unbedingt zutreffen müssen.

Die Eliminationsgeschwindigkeit des Farbstoffs durch die Leber wird bestimmt, indem sie der Infusionsgeschwindigkeit gleichgesetzt wird. Diese Möglichkeit ist - wie schon an anderer Stelle erwähnt - nur dann gegeben, wenn die Infusionsrate unterhalb einer bestimmten Menge bleibt und die Plasmakonzentration nicht über 2 - 3 mg % ansteigt. Die peripheren Plasmakonzentrationen müssen dabei konstant gehalten werden. Diese Forderung ist in der Praxis über längere Zeit offenbar nicht zu erfüllen, denn BRADLEY (39) selbst gibt eine Formel an, mit deren Hilfe man bei schwankenden Konzentrationen den Farbstoffüberschuß oder -verlust rechnerisch korrigieren müsse.

Weiterhin wird die BSP-Konzentration des in die Leber einströmenden Blutes gleichgesetzt der BSP-Konzentration im peripheren arteriellen Blut. Zwar konnte beim Hund eine BSP-Ausscheidung durch Milz und Darmtrakt nachgewiesen werden (4, 33, 34), beim Menschen jedoch ließen sich Konzentrationsunterschiede zwischen peripher-arteriellem Blut und Portaivenenblut nicht zeigen. Auch wäre eine etwaige BSP-Elimination im Eingeweidekreislauf für die Berechnung gleichgültig, solange das Blut wieder zur Leber zurückgeführt wird und nicht über kolaterale Abgänge verschwindet.

Die dritte Größe, die in die Berechnung eingeht, ist die BSP-Konzentration im venösen Leberblut. Sie wird gemessen in Blut, das durch Katheterisierung aus einer Lebervene gewonnen wird. Dieses aus einer einzelnen Lebervene erhaltene Blut wird hinsichtlich seiner BSP-Konzentration dem gemischten Lebervenenblut gleichgesetzt. Gerade bei der Bestimmung dieser Größe bleibt deshalb ein beträchtlicher Unsicherheitsfaktor bestehen, weshalb auch die errechnete Leberdurchblutung vom Autor selbst als "Geschätzte Leberdurchblutung" bezeichnet wird. Endlich darf die Leberdurchblutung auch durch das Einführen des Katheters und den verwendeten Farbstoff nicht beeinflusst werden.

METHODIK BEI BSP-DOPPELBELASTUNGEN

I. VERSUCHSANORDNUNG UND VERSUCHSBEDINGUNGEN

In den folgenden von uns angestellten Versuchen mit zweimaliger BSP-Injektion sollte untersucht werden, ob bei längerem Bestehen auch verhältnismäßig geringer BSP-Konzentrationen im Blut der Konzentrationsabfall kontinuierlich ist oder mit der Zeit langsamer vonstatten geht; in letzterem Falle dürfte sich auch mit kontinuierlichen Dauerinfusionen über längere Zeit ein steady state im Plasma nicht erreichen lassen. Weiterhin ist es von praktischer Bedeutung, zu wissen, nach welcher Zeitspanne ein BSP-Test wiederholt werden kann, ohne daß vom ersten Test her noch eine Beeinflussung des Wertes im Sinne einer Erhöhung befürchtet werden muß. Der erste Test kann beispielsweise durch Hämolyse, Gelatinieren des Serums usw. unbrauchbar werden oder der erhaltene Retentionswert erscheint aus anderen Gründen unglaublich, so daß eine Wiederholung notwendig wird.

Um diese Fragen zu klären, wurden drei Versuchsreihen mit insgesamt 70 Patienten (35 Lebergesunde, 35 Lebergeschädigte) durchgeführt; Bei 30 Patienten wurde nach der 45-min. -Blutentnahme des ersten Testes sofort anschließend noch einmal die gleiche Menge BSP gespritzt wie beim ersten Mal. Bei 10 Patienten wurde die BSP-Probe nach einem Zeitraum von 8 Tagen wiederholt und bei weiteren 30 Patienten nach 3 Tagen.

Die Untersuchung wurde in allen Fällen während der Versuchsdauer am nüchternen, ruhenden Patienten vorgenommen. Nach BRAUN u. a. (27) soll sich ein leichtes Frühstück zwar nicht nachteilig auf das Ergebnis der Probe auswirken, doch scheint nach unseren Erfahrungen besonders Fettaufnahme vor der Untersuchung die Werte in ihrer Genauigkeit merklich zu beeinträchtigen. Wir möchten dies schließen aus einzelnen, hier nicht aufgeführten Fällen, bei denen versehentlich vor einem der beiden Tests ein Frühstück eingenommen wurde und beim Vergleich der beiden Werte ein relativ größerer Unterschied festzustellen war, als der normalen Schwankungsbreite entsprochen hätte. Während der Versuchsdauer wurde der Patient im Bett ruhend gelassen, um bei beiden Tests unter gleichen Versuchsbedingungen zu arbeiten und eine möglichst gleich große Leberdurchblutung zu gewährleisten.

Bei den 30 Patienten der ersten Versuchsreihe, bei denen innerhalb 90 Minuten fünf Blutentnahmen nötig waren, wurde eine Kanüle während der ganzen Versuchszeit liegen gelassen. Bewährt hat sich eine Kanüle aus V2A-Stahl von 1,25 mm Durchmesser mit eingepaßtem Mandrain. Zur Injektion wurde das als "Bromthalein" der Fa. E. Merck, Darmstadt, im Handel befindliche BSP in

5 %iger wässriger Lösung verwendet. Eine Ampulle mit 10 cm^3 Lösung enthält 0,5 g BSP. Es wurden jeweils 0,1 cm^3 pro kg Körpergewicht injiziert, das entspricht 5 mg BSP pro kg Körpergewicht.

Aus einer leicht gestauten Armvene werden zunächst etwa 10 cm^3 Blut als Nüchternwert entnommen. Dann wird die entsprechende Menge BSP möglichst rasch (innerhalb von 15 sec) injiziert (40). Spätestens 3 min. nach Beginn der Injektion hat sich der Farbstoff mit dem strömenden Blut vermischt und ein Verteilungsgleichgewicht ist erreicht. Während dieser 3-min.-Zeitspanne spritzt man zweckmäßigerweise 20 cm^3 physiologische Kochsalzlösung hinterher, um Farbstoffreste in der Nadel auszuspülen und ein Verstopfen der Kanüle zu verhindern. Kurz vor Entnahme des 3-min.-Wertes werden etwa 5 cm^3 Blut mit der Spritze entnommen und verworfen. Bei der Blutentnahme zur Farbstoffbestimmung läßt man das Blut direkt aus der Kanüle in ein Zentrifugenröhrchen laufen; jedes Aspirieren mittels einer Spritze ist unbedingt zu vermeiden, da das Blut dann meist hämolyisiert und eine kolorimetrische Farbstoffkonzentrationsmessung im Plasma unmöglich macht. Zur Erzielung vergleichbarer Werte muß der Zeitpunkt der Blutentnahmen peinlich genau eingehalten werden, da der Blutspiegel anfangs relativ rasch absinkt. Deshalb ist es auch erforderlich, die Dauer der einzelnen Blutabnahmen möglichst kurz zu halten und entsprechend dicke Kanülen zu verwenden. 45 Minuten nach der Injektion erfolgt eine weitere Blutentnahme zur Bestimmung des zu diesem Zeitpunkt retinierten Farbstoffes. Dann wird sofort die gleiche Menge BSP wie zuvor noch einmal injiziert und entsprechend nach 3 und 45 min. wieder Blut abgenommen. Im Gegensatz zu einigen deutschen Autoren (27, 29, 40), die den 60-min.-Wert zur Beurteilung der Leberfunktion heranziehen, geben wir in unserer Klinik in Übereinstimmung mit den meisten amerikanischen Autoren dem 45-min.-Wert den Vorzug. Dabei hat eine BSP-Retention bis zu 5 % in der 45-min.-Probe noch als normal zu gelten. Jedoch sollte man eine gelegentliche Erhöhung des Retentionswertes um etwa 0,5 % im Hinblick auf die physiologische Schwankungsbreite nicht überbewerten. Wir haben daher Werte bis zu 5,5 % Retention nach 45 Minuten noch als physiologisch angesehen. Beim Gebrauch des 60-min.-Wertes als Grenzwert ist nach Meinung von BRAUN (27) und PEZOLD (29) schon der geringste Farbstoffnachweis zu diesem Zeitpunkt als pathologisch zu werten. Der "45-min.-5%-Wert" erscheint den Autoren zur Beurteilung leichterer Leberfunktionsstörungen zu unempfindlich. In Übereinstimmung mit HERKEN und STAPENHORST (28) sind auch wir der Ansicht, daß durch diese Empfindlichkeitssteigerung die BSP-Probe überfordert wird und demzufolge mehr Leberfunktionsstörungen diagnostiziert werden als in Wirklichkeit vorhanden sind.

In unseren beiden anderen Versuchsreihen mit BSP-Belastung nach 8 bzw. 3 Tagen wurden die Blutentnahmen wie auch sonst zu diesem Test an der Klinik üblich vorgenommen; Zunächst Blutabnahme als "Nüchternwert" und Injektion von BSP

durch die gleiche Kanüle. Nach 3 min. Blutentnahme mit neuer Kanüle am anderen Arm und nach 45 min. wieder Entnahme am zur Injektion benutzten Arm. Nach 8 bzw. 3 Tagen wurde entsprechend vorgegangen.

Nach der Entnahme werden die einzelnen Blutproben etwa 1/2 bis 1 Stunde im Eisschrank gekühlt. Nach 10 Minuten Zentrifugierdauer bei 3000 Umdrehungen pro min. erhält man das Serum. Dabei sind etwaige Trübungen des Serums zu berücksichtigen. Trübungen, die durch Lipämie oder geringe Bilirubinmengen bedingt sind, sind in allen Serumproben gleichmäßig vorhanden und fallen bei unseren vergleichenden Betrachtungen nicht sonderlich ins Gewicht. Dagegen wurden alle Seren verworfen, bei denen eine durch Hämolyse bedingte Trübung (rötliche Verfärbung) festzustellen war. Hämolytische Trübung ist meist nur in einer der Serumproben vorhanden und bewirkt bei der photometrischen Farbstoffbestimmung zu hohe Extinktionen, die in die Berechnung eingehen und zu hohe oder zu niedrige Retentionswerte ergeben. Von FREY (41) wurde empfohlen, zur Ausschaltung von Trübungen und Hämolyse das Eiweiß mit Aceton auszufällen und den Farbstoff im Filtrat zu bestimmen. Dieser Kunstgriff muß aber nach dem Beweis der Bindung des BSP an die Plasmaalbumine verworfen werden, da der größere Teil des Farbstoffs im ausgefällten Serumeiweißanteil absorbiert ist und das Filtrat dann zu wenig BSP enthält.

Von jeder Blutprobe wird nach dem Zentrifugieren 1 cm³ Serum abpipettiert und mit 7,5 cm³ physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Dann werden zu jeder Probe tropfenweise 0,5 cm³ 10 %ige Natronlauge gegeben. Die BSP enthaltenden Proben färben sich blauviolett an. Nach leichtem Durchschütteln läßt man die Proben 5 Minuten lang stehen. Dann erfolgt Umgießen in 10-mm-Küvetten und Messung im Photometer "Eppendorf" (Fa. Netheler & Hinz G. m. b. H., Hamburg) unter Vorsetzen des Filters Hg 546 nm. Der Leer- oder Nüchternwert (A) wird gleich der Extinktion Null gesetzt und 3-min. -Wert (B) und 45-min. -Wert (C) dagegen gemessen. Die Umrechnung in Prozent erfolgt dann nach folgender Formel:

$$\% = \frac{100 \cdot E_2}{E_1}$$

wobei Extinktion E_1 = B gegen A und Extinktion E_2 = C gegen A ist.

II. VERSUCHSERGEBNISSE. TABELLEN. GRAPHISCHE DARSTELLUNG

Die Ergebnisse der zweimaligen BSP-Sofortbelastung bei lebergesunden und lebergeschädigten Patienten sind in Tabelle 1 und 2 sowie in den graphischen Darstellungen 1 und 2 wiedergegeben. Die Resultate der BSP-Doppelbelastung im Abstand von 8 Tagen zeigt Tabelle 3 und 4; die Werte der Doppelbelastung nach 3 Tagen enthält Tabelle 5 und 6. Zu den graphischen Darstellungen: Für jeden Fall aus Tabelle 1 und 2 ist ein Säulenpaar gezeichnet. Die erste Säule veranschaulicht den ersten Test, die zweite den Wiederholungstest. Die Höhe der Säulen ist ein Maß für die auf der Ordinate abgetragenen Extinktionswerte. Die Gesamthöhe jeder Säule entspricht der Extinktion der 3-min. -Probe, die Höhe der schwarzen Säule zeigt die Extinktionswerte der 45-min. -Proben. Die Höhe der weißen Säulen gibt also die Differenz zwischen 3-min. - und 45-min. -Extinktionswert an und veranschaulicht so die jeweilige Farbstoffkonzentrationsabnahme im Blut.

Zuerst wurde 15 lebergesunden Patienten zwischen 19 und 62 Jahren (Durchschnittsalter 40 Jahre) in der 1. und 46. Minute jeweils die gleiche Menge BSP gespritzt, je nach Körpergewicht (Mittelwert 73 kg) zwischen 270 und 490 mg, also insgesamt zwischen 540 und 980 mg Farbstoff, der innerhalb 90 min. ausgeschieden werden sollte. Durchschnittlich wurden insgesamt 734 mg BSP verabfolgt (s. Tabelle 1).

TABELLE 1

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl. BSP-Menge (mg)	I. Belastung		II. Belastung		%I	%II	Diagnose
					E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Re.	m.	19	350	0,490	0,025	0,515	0,037	5,1	7,2	Jugendlicher Hypertonus
2	Fel.	m.	56	350	0,419	0,007	0,441	0,021	1,7	4,8	Nierenarterienstenose
3	Lo.	m.	26	350	0,380	0,011	0,405	0,017	2,9	4,2	- - -
4	Bo.	m.	58	400	0,417	0,011	0,451	0,012	2,6	2,7	Hypertonie, degen. BWS-Veränderungen
5	Fl.	m.	25	490	0,527	0,010	0,544	0,015	1,9	2,8	- - -
6	Fer.	m.	40	360	0,332	0,010	0,369	0,022	3,0	6,0	Polycythämie
7	Schu.	m.	62	310	0,384	0,009	0,416	0,023	2,3	5,5	Diabetes mellitus
8	Na.	m.	36	270	0,344	0,006	0,380	0,019	1,7	5,0	Kombiniertes Herzvitium
9	Za.	m.	23	360	0,504	0,022	0,520	0,017	4,4	3,3	Gallenwegsdyskinesien
10	Hai.	m.	21	330	0,365	0,012	0,396	0,029	3,3	7,3	- - -
11	Rei.	f.	52	320	0,360	0,007	0,410	0,022	1,9	5,4	Verdacht auf rezidiv. Morbus Bang
12	Ka.	m.	25	430	0,550	0,028	0,570	0,030	5,1	5,3	Adipositas
13	Wi.	m.	48	440	0,410	0,014	0,450	0,038	3,4	8,4	Epigastrische Beschwerden
14	Pfö.	m.	50	390	0,420	0,010	0,447	0,030	2,4	6,7	Zustand nach Herzinfarkt
15	Fr.	m.	54	360	0,350	0,018	0,390	0,032	5,1	8,2	Zustand nach Cholecysektomie

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER EXTINKTIONSWERTE AUS TABELLE 1



GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER EXTINKTIONSWERTE AUS TABELLE 1



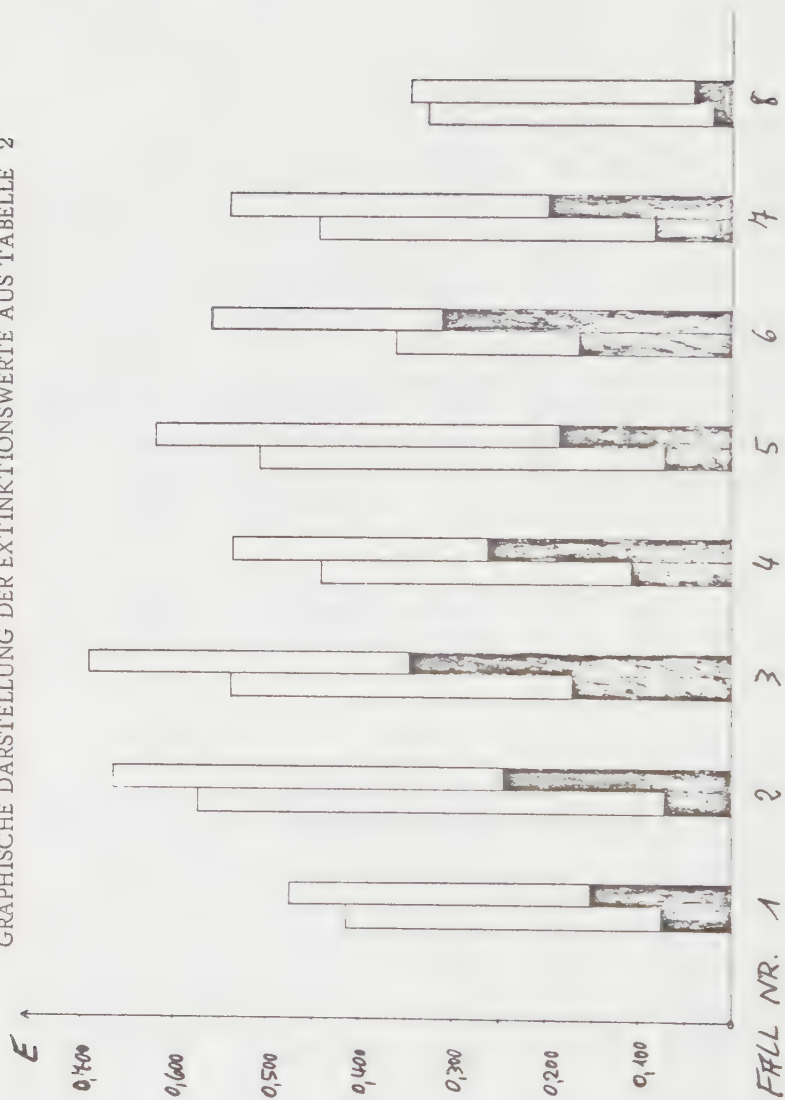
Es fällt auf, daß von den 15 aufgeführten Fällen nur einer (Nr. 1) nach der zweiten Belastung eine geringere BSP-Retention aufweist, d. h. nach der ersten, daß die anderen 14 Fälle aber mehr oder weniger stark erhöhte Werte nach der zweiten Belastung im Vergleich zur ersten zeigen, davon liegen bei 10 Patienten (66,6%) die Zweitwerte um über 2 % höher als die Werte nach einfacher Belastung, bei Fall 13 sogar um 5 %; dies ergibt z. T. pathologische Werte bis zu 4 % Retention bei der Wiederholung.

Tabelle 2 zeigt die Verhältnisse bei 15 lebergeschädigten Patienten zwischen 23 und 68 Jahren (Durchschnittsalter 54 Jahre). Es wurden entsprechend dem Körpergewicht (Mittelwert 67 kg) zwischen 270 und 400 mg BSP auf einmal injiziert. Durchschnittlich wurden insgesamt 674 mg gespritzt. In allen 15 Fällen zeigt sich eine sehr starke Erhöhung des Zweitwertes gegenüber dem ersten Wert. Liegen die Retentionswerte nach der ersten Belastung unterhalb 25 %, dann beträgt der zweite Wert etwa das Doppelte und mehr des ersten. Liegt der Retentionswert nach der ersten Belastung bereits bei 30 % und darüber, dann ist die relative Erhöhung des Zweitwertes geringer. Weiterhin entspricht bei allen 3 Patienten in Tabelle 1 und 2 die zweite 3-min.-Extinktion etwa der Summe von erster 3-min.- und 45-min.-Extinktion. Dabei ist bei 23,3 % der Fälle die zweite 3-min.-Extinktion etwas niedriger als die genaue Addition ergäbe, in den restlichen Fällen liegt der Wert höher.

TABELLE 2

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl. BSP-Menge (mg)	I. Belastung		II. Belastung		%I	%II	Diagnose
					E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Scha.	f.	66	290	0,413	0,075	0,475	0,152	18,2	32,0	Cor bovinum, Leber- cirrhose
2	Sta.	m.	61	290	0,574	0,072	0,665	0,244	12,5	36,7	Lebercirrhose
3	Schw.	m.	59	340	0,538	0,172	0,692	0,345	32,0	49,8	Diabetes mellitus, Le- bercirrhose
4	Ma.	m.	43	320	0,442	0,109	0,537	0,262	24,6	48,8	Cardiale Stauungsleber
5	Gm.	m.	64	410	0,508	0,072	0,620	0,185	14,2	29,8	2-Plasmocytom, Leber- cirrhose
6	Po.	m.	68	280	0,360	0,164	0,560	0,310	45,6	55,4	Metastasierendes Ca
7	Ri.	m.	64	460	0,443	0,082	0,540	0,197	18,5	36,5	Cardiale Stauungsleber
8	Fr.	f.	23	270	0,328	0,020	0,346	0,041	6,1	11,8	Chronische Hepatitis
9	Ei.	f.	47	320	0,435	0,085	0,540	0,205	19,6	38,0	Cholelithiasis
10	Schl.	m.	57	360	0,319	0,030	0,330	0,078	9,4	23,6	Beginnende Leberverfet- tung
11	Pf.	m.	41	380	0,455	0,037	0,521	0,089	8,1	17,1	Cholangitis
12	Schm.	m.	55	380	0,446	0,187	0,660	0,321	41,9	48,6	Praecoma hepaticum
13	Schr.	m.	66	270	0,370	0,153	0,530	0,326	41,1	61,5	Metastasierendes Ca
14	Re.	m.	49	370	0,265	0,095	0,375	0,196	35,8	52,2	Metastasierendes Ca
15	Gi.	m.	44	310	0,495	0,063	0,562	0,114	12,7	20,3	Lebercirrhose

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER EXTINKTIONSWERTE AUS TABELLE 2



GRAPHISCHE DARSTELLUNG DER EXTINKTIONSWERTE AUS TABELLE 2



Um zu sehen, ob das in einem Test applizierte BSP die Ausscheidungskapazität der Leber über längere Zeit hinaus beeinflusst und damit eine Wiederholung des Testes ausschließt, wurde bei 5 lebergesunden und 5 leberkranken Patienten der Test nach 8 Tagen wiederholt. Das Alter der Patienten lag zwischen 26 und 75 Jahren (Durchschnittsalter 56 Jahre). Die Ergebnisse in Tabelle 3 und 4 zeigen keine größeren systematischen Unterschiede der beiden Retentionswerte.

Da nach dieser Zeit von 8 Tagen keine Beeinflussung des Wiederholungstestes durch die erste Belastung nachzuweisen war, wurde die Zeitspanne zwischen den beiden BSP-Belastungen auf 3 Tage verkürzt. Bei 15 lebergesunden Patienten zwischen 21 und 65 Jahren (Durchschnittsalter 41 Jahre) wurde der BSP-Test nach 3 Tagen unter gleichen Versuchsbedingungen wiederholt. Die Ergebnisse in Tabelle 5 zeigen nur geringe Unterschiede zwischen erstem und zweitem Retentionswert. Geringe Erhöhungen des zweiten Wertes sind in 5 Fällen (33,3 %) festzustellen; Fall 10 zeigt mit 1,0 % die größte Retentionszunahme.

Zum Vergleich wurde anschließend bei 15 lebergeschädigten Patienten zwischen 35 und 77 Jahren (Durchschnittsalter 56 Jahre) entsprechend verfahren. Die Ergebnisse in Tabelle 6 zeigen in 4 Fällen eine geringe Erhöhung des zweiten Wertes gegenüber dem ersten. Lediglich in Fall 3 liegt der Zweitwert um 4,7 % über dem ersten.

T A B E L L E 3

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl.		I. Belastung		II. Belastung		%I	%II	Diagnose
				BSP-Menge (mg)		E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Za.	f.	74	340		0,353	0,010	0,361	0,009	2,8	2,5	Labiler Hypertonus, Anacidität
2	Pi.	m.	75	300		0,340	0,010	0,341	0,010	2,9	2,9	Zustand nach Herzinfarkt. Ureterstein
3	Ga.	m.	34	310		0,460	0,008	0,432	0,007	1,7	1,6	Mitralstenose
4	Kos.	m.	63	440		0,541	0,025	0,510	0,026	4,6	5,1	Hiatushernie, Hypertonus
5	Kor.	m.	26	350		0,364	0,004	0,342	0,007	1,1	2,0	Verwachsungen im Bereich der Leber

T A B E L L E 4

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl.		I. Belastung		II. Belastung		%I	%II	Diagnose
				BSP-Menge (mg)		E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Kr.	m.	65	320		0,351	0,038	0,320	0,035	10,8	10,9	Ulcus duodeni, Lebercirrhose
2	Schi.	m.	47	480		0,389	0,050	0,305	0,031	12,9	10,2	Hypertonus, Lebercirrhose
3	He.	m.	69	240		0,390	0,052	0,314	0,035	13,3	11,1	Sturzsenkung
4	Bö.	m.	50	380		0,424	0,174	0,390	0,155	41,1	39,8	Lebercirrhose
5	Ha.	m.	57	320		0,270	0,028	0,233	0,022	10,4	9,4	Diabetes mellitus, Lebercirrhose

TABELLE 5

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl.		I. Belastung		II. Belastung		%I	%II	Diagnose
				BSP-Menge (mg)		E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Wu.	m.	39	430		0,302	0,013	0,334	0,012	4,3	3,6	Cholelithiasis
2	En.	f.	65	270		0,417	0,021	0,390	0,019	5,0	4,9	Zustand nach Hepa- tose
3	Er.	m.	40	330		0,295	0,010	0,287	0,009	3,4	3,1	Gastritis
4	Ki.	m.	34	300		0,332	0,010	0,312	0,006	3,0	1,9	Ulcus duodeni
5	Ra.	m.	27	350		0,298	0,009	0,354	0,010	3,0	2,8	Hypertonie
6	Ga.	f.	56	320		0,231	0,005	0,247	0,007	2,2	2,8	Osteomyelofibrose
7	Koh.	f.	21	190		0,162	0,006	0,172	0,004	3,7	2,3	Pleuritis sicca
8	Kol.	f.	57	290		0,424	0,020	0,415	0,021	4,7	5,1	Lymphadenose
9	Fu.	m.	30	300		0,280	0,011	0,269	0,009	3,9	3,3	Thrombophlebitis
10	Br.	m.	56	450		0,535	0,022	0,530	0,027	4,1	5,1	Angina pectoris
11	Fr.	f.	20	270		0,302	0,009	0,291	0,010	3,0	3,4	Cholestase post par- tum
12	Ra.	f.	65	270		0,387	0,018	0,382	0,017	4,7	4,5	Fieber unklarer Ge- nese
13	Fi.	f.	23	250		0,410	0,017	0,330	0,013	4,1	3,9	Chronische Adnexi- tis
14	Kr.	f.	23	270		0,353	0,014	0,366	0,017	4,0	4,6	Adnexitis
15	Fe.	f.	55	380		0,320	0,008	0,274	0,006	2,5	2,2	Erysipel, Thrombo- phlebitis

TABELLE 6

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Pro Inj. appl		I. Belastung		II. Belastung		%I ₁	%II	Diagnose
				BSP-Menge (mg)		E ₁	E ₂	E ₁	E ₂			
1	Gr.	m.	42	310		0,473	0,207	0,437	0,186	43,8	42,5	Hepatitis epidemica
2	Pe.	f.	56	320		0,410	0,062	0,360	0,053	15,1	14,7	Morbus Waldenström
3	Rö.	f.	38	340		0,373	0,042	0,365	0,058	11,2	15,9	Rezidivierende Hepatitis
4	Hu.	m.	35	350		0,375	0,154	0,343	0,138	41,5	40,2	Lebercirrhose
5	Schm.	f.	77	230		0,368	0,024	0,381	0,026	6,5	6,8	Chronisch rezidivierende Cholangitis
6	Kö.	m.	40	250		0,368	0,076	0,343	0,062	20,6	17,8	Chronische Hepatitis
7	Pr.	m.	55	300		0,349	0,060	0,312	0,058	17,2	18,6	Lebercirrhose
8	Gra.	f.	75	260		0,214	0,012	0,225	0,015	5,6	6,7	Lymphadenose, beginnende Leberverfettung
9	Ri.	m.	64	270		0,407	0,081	0,381	0,070	19,9	18,4	Lebercirrhose
10	Scha.	f.	52	260		0,386	0,044	0,363	0,048	11,4	12,4	Cardiale Stauungsleber
11	Ra.	m.	60	380		0,548	0,259	0,511	0,220	47,2	43,0	Lebercirrhose
12	Kl.	f.	54	350		0,425	0,030	0,450	0,028	7,1	6,2	Cholelithiasis
13	Al.	m.	72	270		0,313	0,024	0,281	0,019	7,7	6,8	Lymphadenose, Cardiale Stauungsleber
14	St.	f.	53	320		0,410	0,045	0,435	0,039	11,0	9,0	Cholelithiasis
15	Br.	f.	41	340		0,518	0,116	0,450	0,088	22,4	19,6	Morbus Hodgkin, Hepatitis

AUSWERTUNG UND BESPRECHUNG DER VERSUCHSERGEBNISSE

I. ZUR EINSTELLUNG EINES STEADY STATE IM PLASMA

Bei Infusionsversuchen soll sich bei Infusionsraten bis zu $0,16 \text{ mg/kg/min.}$ ein Gleichgewicht zwischen Infusions- und Sekretionsgeschwindigkeit einstellen lassen (4). Nimmt man diese Zahl zur Grundlage und infundiert diese Menge 90 Minuten lang einer 73 kg schweren Versuchsperson, dann kommt man auf 1051 mg infundiertes BSP. Dazu kommt eine Initialdosis von 150 mg BSP, die sowohl die Einstellung des Konzentrationsgleichgewichtes beschleunigen als auch der extrahepatischen Farbstoffausscheidung entgegenwirken soll, in der Annahme, daß die extrahepatischen Entnahmeorte den Farbstoff nicht konzentrieren und die Entnahme nur bis zur Einstellung eines Gleichgewichtes zwischen Blut und Gewebe anhält (39). Initialdosis und Infusionsmenge ergeben zusammen eine Belastung mit 1201 mg. Nimmt man eine andere, wesentlich niedrigere Zahl zur Grundlage, nämlich Infusionsgeschwindigkeiten bis um 4 mg/min. (37), dann ergibt das während 90 Minuten 360 mg infundiertes BSP, zusätzlich der Initialdosis von 150 mg also insgesamt 510 mg. Die von uns injizierte durchschnittliche BSP-Menge von 734 mg liegt recht genau zwischen den beiden angeführten Werten und ermöglicht vergleichende Betrachtungen, da unsere oberen Injektionsmengen mit der erstgenannten Zahl übereinstimmen, unsere unteren Injektionsmengen dagegen mit der zweiten Zahl (vergl. auch Tabelle 1 und 2).

Die in Tabelle 1 sichtbare Erhöhung der Zweitwerte (s. auch zugehörige graphische Darstellung) läßt sich nicht mehr mit physiologischer Schwankungsbreite oder methodischen Fehlern erklären, sie muß andere Ursachen haben: Entweder geht die intracelluläre Farbstoffaufnahme in der Leber als physikalisch-chemische Zellleistung allgemeiner Art beim Wiederholungstest langsamer vonstatten, oder die Exkretion des BSP in die Galle als eigentlicher Stoffwechselvorgang der Leberzelle ist beim zweiten Farbstoffangebot durch Erschöpfung der Ausscheidungskapazität verlangsamt. Welcher der beiden Faktoren für die erhöhten BSP-Retentionswerte nach der zweiten Injektion bei funktionstüchtiger Leber verantwortlich ist, läßt sich aus unserer Versuchsanordnung natürlich nicht schließen, möglicherweise spielen beide Komponenten eine Rolle.

Vergleicht man nun unsere Ergebnisse mit den BSP-Infusionsversuchen zur Bestimmung von Clearance und Leberdurchblutung, so läßt sich sagen, daß bei einer Dosierung in der obengenannten Menge von $0,16 \text{ mg/kg/min.}$ sich kaum ein echtes steady state im Plasma erreichen läßt, wie es als Voraussetzung zur Leberdurchblutungsmessung nach BRADLEY gefordert wird. Auch bei der wesentlich niedrigeren Infusionsrate von 4 mg/min. wird bei einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle

sich kein Gleichgewicht über längere Zeit einstellen lassen, zeigt doch beispielsweise Fall Nr. 8 (Tab. 1) bei etwa gleich niedriger BSP-Belastung noch eine recht deutliche Erhöhung des Zweitwertes. Es wurde schon von anderen Autoren (42, 43) darauf hingewiesen, daß höhere Infusionsgeschwindigkeiten (etwa 7 - 10 mg/min.) zu einer mehr oder weniger deutlichen Abnahme der Clearance führen. Niedrigere Dosierungen bereiten aber praktische Schwierigkeiten der BSP-Clearance-Messung mittels Infusion; Allzu niedrige Infusionsgeschwindigkeiten führen bei gut erhaltener Leberfunktion wegen der sehr niedrigen Serumkonzentration zu großen methodischen Fehlern (37). Ist also schon bei Patienten mit funktions-tüchtiger Leber eine Leberdurchblutungsmessung mittels BSP-Infusion problematisch, so ist sie bei Störungen der Ausscheidungsfunktion der Leber geradezu unmöglich.

Wie nicht anders zu erwarten, ist die Erhöhung des Zweitwertes bei Leberkranken nach Sofortbelastung sehr viel größer als bei Lebergesunden (Tab. 2). Bei Retentionswerten unterhalb 25 % nach der ersten Belastung steigt der zweite Wert etwa auf das Doppelte und mehr des ersten an (s. auch zugehörige graphische Darstellung). Die relative Erhöhung des Zweitwertes ist geringer, wenn der erste Wert schon bei 30 % und darüber liegt; Wahrscheinlich würde die geringe Sekretionsleistung der geschädigten Leber auch hier einen Anstieg des zweiten Retentionswertes auf etwa das Doppelte des ersten nicht verhindern können, doch werden bei den herrschenden hohen BSP-Plasmakonzentrationen jetzt eine größere BSP-Speicherung in den Leberzellen, eine vermehrte Diffusion in die verschiedenen Gewebe und eine erhöhte renale Ausscheidung erfolgen, so daß durch diese akzessorischen Vorgänge allein nach 45 min. eine Senkung des Plasmaspiegels um 40 - 50 % des Ausgangswertes ermöglicht wird, wie es Fall Nr. 3, 6, 12, 13 und 14 zeigen. Es ist einleuchtend, daß bei derart geschädigten Leberzellen die Plasmaspiegel bei BSP-Infusionen stetig steigen und sich praktisch nie ein Fließgleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung erreichen läßt. Auch BRADLEY will ja seine Methode nur bei Lebergesunden Patienten angewandt wissen; für den klinischen Bedarf sind aber gerade die pathologischen Fälle von Interesse und hier kann diese Methode zur Leberdurchblutungsmessung dann nicht herangezogen werden.

II. WIEDERHOLBARKEIT VON BSP-TESTS

Es zeigt sich, daß bei sofortiger Wiederholung eines BSP-Tests die zweiten Werte sowohl bei Lebergesunden als auch besonders bei Lebergeschädigten Patienten erhöht sind. Wiederholt man einen BSP-Test erst nach 8 Tagen, dann zeigen die Ergebnisse bei Patienten mit und ohne Leberschädigung nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Tests, die sich leicht durch methodische Ungenauigkeiten erklären lassen (vergl. Tab. 3 und 4).

Verkürzt man die Zeitspanne zwischen den beiden BSP-Belastungen auf 3 Tage, dann zeigen sich bei lebergesunden Patienten ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen erstem und zweitem Retentionswert (Tab. 5). Die größte Retentionszunahme beträgt 1,0 % und hält sich damit im Rahmen der physiologischen Schwankungsbreite. In keinem der 15 Fälle erreicht die Retention pathologische Werte wie etwa nach Sofortbelastung. Eine Beeinträchtigung der Elimination für BSP noch vom ersten Test her ist also bei der gesunden Leber nach 3 Tagen nicht mehr nachzuweisen.

Auch bei Patienten mit Leberschädigung läßt sich bei einer Wiederholung der BSP-Probe nach 3 Tagen nur in 5 Fällen überhaupt eine Erhöhung des zweiten Wertes gegenüber dem ersten feststellen (s. Tab. 6). Davon liegt aber nur ein Wert außerhalb der normalen Schwankungsbreite, wobei der Zweitwert im Vergleich zum ersten um 4,7 % erhöht ist (Fall 3). Klinisch gesehen ist der Unterschied zwischen 11,2 % und 15,9 % Farbstoffretention für die Diagnostik zwar nicht sehr bedeutungsvoll, läßt doch das in Prozent ausgedrückte Ergebnis des BSP-Testes nur eine grobe Beurteilung des Ausmaßes des Schadens zu. Doch zeigt diese Erhöhung noch nach 3 Tagen, daß ein kürzerer Zeitraum zwischen zwei Tests möglicherweise größere Ungenauigkeiten ergeben könnte. In allen anderen Fällen aber sind die Unterschiede zwischen beiden Ergebnissen nicht größer als im Rahmen der methodischen Schwankungsbreite zu erwarten war. Auch bei sehr starker Einschränkung der Ausscheidungsfunktion mit BSP-Retentionswerten über 40 % (Fall 1, 4, 11) ist nach 3 Tagen beim Wiederholungstest kein Einfluß mehr vom ersten Test her festzustellen. Man kann es also auf Grund der vorliegenden Ergebnisse verantworten, einen BSP-Test - wenn nötig - nach 3 Tagen zu wiederholen, ohne eine Verfälschung des Wertes vom ersten Test her befürchten zu müssen. Freilich ist bei Kranken, bei denen die Ausscheidungsfunktion der Leber offensichtlich bereits stark gestört ist, von einer Wiederholung des BSP-Testes abzuraten, um eine schon geschädigte Leber nicht noch mehr zu belasten. Zudem werden die Werte bei Hyperbilirubinämien über 2 mg% ungenau und der BSP-Test ist überflüssig.

Bei allen Patienten in Tabelle 1 und 2 entspricht die zweite 3-min. -Extinktion etwa der Summe von erster 3-min. - und 45-min. -Extinktion. Dabei liegt in der Mehrzahl der Fälle die zweite 3-min. -Extinktion etwas höher als die genaue Addition ergäbe; Sicher bestehen geringe Dosierungsunterschiede zwischen erster und zweiter Injektion, so daß man Abweichungen nach unten oder oben als methodische Schwankungsbreite ansehen kann. Doch mag der in der Mehrzahl der Fälle (76,7 %) höhere Wert auch damit zu erklären sein, daß 3 Minuten nach der ersten Injektion schon geringe BSP-Mengen aus dem Plasma eliminiert sind und nicht mehr der gesamte injizierte Farbstoff im Blut kreist, daß aber nach der zweiten Injektion bei noch bestehenden mehr oder weniger hohen Farbstoffspiegeln von der ersten Injektion her die Elimination während dieser 3-min. -Verteilungszeit geringer ist. Nach

diesen Überlegungen wäre aber nicht die zweite 3-min. -Extinktion zu hoch, sondern die erste etwas zu niedrig und wir können nicht von einer echten Erhöhung sprechen. Auf die prozentuale BSP-Retention haben diese geringen Unterschiede der 3-min. -Extinktionen jedoch keinen Einfluß, der von klinischer Bedeutung wäre.

Altersbedingte Unterschiede in der BSP-Ausscheidung waren bei unseren Versuchen nicht festzustellen. Komplikationen von seiten des Farbstoffs traten nicht auf, lediglich bei einer Patientin (Tab. 6, Fall 3) erfolgte nach der zweiten Belastung nach 3 Tagen eine leichte allergische Reaktion in Form eines Hautausschlages, der aber innerhalb von 24 Stunden wieder abgeklungen war. Immerhin ist bei allergischen Personen, besonders Asthmatikern, Vorsicht geboten (44). In einem Fall wurde eine Thrombosierung der Cubitalvene beobachtet, die aber wohl nicht vom Farbstoff herrührte, sondern durch das lange Liegen der Nadel bedingt sein könnte.

III. STATISTISCHE AUSWERTUNG

Es bleibt nun noch die statistische Signifikanz der Unterschiede unserer Ergebnisse in den einzelnen Versuchsreihen zu prüfen. Dazu wird folgendermaßen vorgegangen (45): Wir berechnen zunächst die Mittelwerte (M) der Differenzen der beiden gefundenen BSP-Retentionswerte in den jeweils miteinander zu vergleichenden Fällen nach

$$M = \frac{\Delta x_1 + \Delta x_2 + \dots + \Delta x_n}{N} ;$$

M = Arithmetisches Mittel

Δx = Differenz der beiden BSP-Retentionswerte (%)

N = Anzahl der Fälle.

Dann stellen wir fest, wie sehr die Einzelwerte der Differenzen in beiden Reihen von dem gefundenen Mittelwert abweichen, zu erfassen mit der mittleren Streuung σ .

$$\sigma_x = \pm \sqrt{\frac{(M-x_1)^2 + (M-x_2)^2 + \dots + (M-x_n)^2}{N}} ;$$

Als nächsten Wert benötigen wir den mittleren Fehler des Mittelwertes (σ_M), d. h. die zufälligen oder fehlerhaften Abweichungsmöglichkeiten des errechneten arithmetischen Mittels von dem zugrunde liegenden wahren Durchschnittswert.

$$\sigma_M = \frac{\sigma_x}{\pm \sqrt{N}} ;$$

Die errechneten Werte für unsere einzelnen Versuchsreihen:

	Tab. 1	Tab. 2	Tab. 3	Tab. 4	Tab. 5	Tab. 6
N	15	15	5	5	15	15
M	2,4	14,8	0,4	1,5	0,5	1,8
σ_x	$\pm 1,45$	$\pm 5,82$	$\pm 0,10$	$\pm 0,91$	$\pm 0,36$	$\pm 1,63$
σ_M	$\pm 0,37$	$\pm 1,50$	$\pm 0,05$	$\pm 0,41$	$\pm 0,09$	$\pm 0,73$

Es ist jetzt zu prüfen, ob der Unterschied zweier aus verschiedenen Reihen gewonnener Durchschnittswerte statistisch gesichert ist. Dazu berechnet man den mittleren Fehler der Differenz der beiden Mittelwerte (σ_{Diff}) aus den miteinander zu vergleichenden Reihen.

$$\sigma_{\text{Diff}} = \pm \sqrt{\sigma_{M_1}^2 + \sigma_{M_2}^2} ;$$

Bei genügend großem Umfang der Reihen ($N > 200$) gilt ein beobachteter Unterschied zweier Mittelwerte $M_1 - M_2$ dann als statistisch signifikant, wenn er größer ist als sein dreifacher mittlerer Fehler, als $3\sigma_{\text{Diff}}$. Bei unseren kleineren Beobachtungsreihen ($N < 200$) findet die t -Verteilung für die Differenz von Mittelwerten Verwendung.

$$t_{\text{Diff}} = \frac{M_1 - M_2}{\sigma_{\text{Diff}}} ;$$

In einer Tabelle lassen sich bei der der Anzahl der Fälle entsprechenden Zahl $N(N = N_1 + N_2 - 1)$ die Werte für t ablesen. Zeigt sich, daß das nach obiger Formel errechnete t_{Diff} größer ist als das aus der Tabelle erhaltene, dann ist der Unterschied mit einer Überschreitungswahrscheinlichkeit von 0,27 % statistisch gesichert.

Bei unseren Versuchen sind zunächst die Unterschiede der Differenz beider Retentionswerte zwischen Sofortwiederholung und Wiederholung nach 8 bzw. 3 Tagen zu prüfen; es werden also einander gegenübergestellt:

- 1) die Werte aus Tab. 1 denen aus Tab. 3
- 2) die Werte aus Tab. 1 denen aus Tab. 5
- 3) die Werte aus Tab. 2 denen aus Tab. 4
- 4) die Werte aus Tab. 2 denen aus Tab. 6.

Zu 1): $\sigma_{\text{Diff}} = 0,38$; damit $t_{\text{Diff}} = 5,26$.

Da nach der Tabelle bei unserer Anzahl der Fälle das 3- σ -Äquivalent bei $t = 3,5$ liegt und somit unser errechnetes t_{Diff} größer ist, ist der Unterschied statistisch gesichert. Der Unterschied der Retentionserhöhung des Zweitwertes bei lebergesunden Patienten zwischen sofortiger Wiederholung und Wiederholung nach 8 Tagen ist also statistisch signifikant.

Zu 2): $\sigma_{\text{Diff}} = 0,38$; damit $t_{\text{Diff}} = 5,00$.

Nach Tabelle liegt hier das 3- σ -Äquivalent bei $t = 3,3$; unser errechnetes $t_{\text{Diff}} = 5$, damit ist auch hier der Unterschied statistisch gesichert. Sofortige Wiederholung und Wiederholung nach 3 Tagen zeigen statistisch signifikante Unterschiede in der Erhöhung der Zweitwerte.

Zu 3): $\sigma_{\text{Diff}} = 1,56$; damit $t_{\text{Diff}} = 8,50$.

t nach Tabelle = 3,5; damit auch bei leberkranken Patienten statistisch gesicherter Unterschied der BSP-Retentionserhöhung des Zweitwertes zwischen Sofortbelastung und Belastung nach 8 Tagen.

Zu 4): $\sigma_{\text{Diff}} = 1,67$; damit $t_{\text{Diff}} = 7,78$.

t nach Tabelle = 3,3; damit ebenfalls statistisch gesicherter Unterschied zwischen beiden Versuchsreihen.

Es zeigt sich also sowohl bei lebergesunden als auch bei leberkranken Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied in der Differenz beider BSP-Retentionswerte, wenn einmal die zweite BSP-Belastung sofort, zum anderen nach 8 bzw. 3 Tagen erfolgt. Es ist jetzt zu prüfen, ob sich Unterschiede in den BSP-Retentionswerten aufzeigen lassen zwischen zweitem Test nach 8 und zweitem Test nach 3 Tagen. Wir stellen also einander gegenüber

5) die Werte aus Tab. 3 denen aus Tab. 5

6) die Werte aus Tab. 4 denen aus Tab. 6.

Zu 5): $\sigma_{\text{Diff}} = 1,67$; damit $t_{\text{Diff}} = 1,00$.

Nach Tabelle liegt t bei 3,5; unser gefundenes t liegt darunter und damit innerhalb dieser Grenze.

Zu 6): $\sigma_{\text{Diff}} = 0,84$; damit $t_{\text{Diff}} = 0,36$.

Nach Tabelle liegt t bei 3,5; unser errechnetes t liegt also ebenfalls innerhalb dieser Grenze. Das bedeutet, daß beide Stichprobenergebnisse aus zwei Reihen stammen, die einen gemeinsamen Mittelwert haben können, bzw. daß sich kein Unterschied weder bei Lebergesunden noch bei Leberkranken in der Erhöhung des zweiten BSP-Retentionswertes statistisch feststellen läßt, ob man den zweiten BSP-Test nach 8 oder schon nach 3 Tagen wiederholt. Für die Praxis heißt das, daß es bei der Wiederholung einer BSP-Probe gleichgültig ist, ob man 8 Tage wartet oder nur 3, eine Beeinflussung des Wiederholungstestes vom ersten Test her ist in beiden Fällen nicht gegeben.

Zuletzt wollen wir die Differenz beider BSP-Retentionswerte bei lebergesunden und leberkranken Patienten einander gegenüberstellen. Wir vergleichen dazu

- 7) die Werte aus Tab. 1 mit denen aus Tab. 2
- 8) die Werte aus Tab. 3 mit denen aus Tab. 4
- 9) die Werte aus Tab. 5 mit denen aus Tab. 6.

Zu 7): $\sigma_{\text{Diff}} = 1,55$; damit $t_{\text{Diff}} = 8,00$.

Da t_{Diff} mit 8,0 höher liegt als das in der Tabelle gefundene t von 3,3, ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied beider Reihen. Beide Stichprobenergebnisse stammen also aus zwei verschiedenen Reihen, die keinen gemeinsamen Mittelwert haben. Die Erhöhung der BSP-Retention bei zweiter Belastung ist bei Leberkranken gegenüber Lebergesunden um so viel größer, daß sich keine Beziehung zwischen beiden Reihen herstellen läßt. Ein Vergleich der relativen Erhöhung des Zweitwertes gegenüber dem ersten zwischen lebergesunden und lebergeschädigten Patienten muß unterbleiben, da - wie schon früher erläutert - bei sehr hohen BSP-Konzentrationen die BSP-Ausscheidung nicht mehr von der geschädigten Leber allein abhängt, sondern dann noch andere Mechanismen bei der BSP-Elimination eine Rolle spielen.

Zu 8): $\sigma_{\text{Diff}} = 0,41$; damit $t_{\text{Diff}} = 2,68$.

Da nach der Tabelle $t = 4,3$ ist, bedeutet unser errechneter Wert, daß statistisch kein Unterschied zu sichern ist: Lebergesunde Patienten und solche mit Leberschädigung verhalten sich gleich bezüglich der Differenz ihrer BSP-Retentionen zwischen erstem Test und Wiederholungstest nach 8 Tagen.

Zu 9): $\sigma_{\text{Diff}} = 0,74$; damit $t_{\text{Diff}} = 1,76$.

Nach Tabelle ist $t = 3,3$; also läßt sich auch hier kein Unterschied statistisch sichern: Auch bei BSP-Test-Wiederholung nach 3 Tagen lassen weder leberkranke noch lebergesunde Patienten einen Unterschied in bezug auf eine Erhöhung des Zweitwertes gegenüber dem ersten erkennen.

Damit bestätigt auch die statistische Auswertung unser Ergebnis, daß nach einem Zeitraum von 3 Tagen ein BSP-Test wiederholt werden kann ohne daß eine Verfälschung des erhaltenen Wertes vom ersten Test her befürchtet werden braucht.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einleitenden Vorbemerkungen zur Anatomie und Physiologie der Leber werden an Hand der Literatur die Vorgänge bei der qualitativen und quantitativen BSP-Ausscheidung aus dem Blut erläutert. Die Voraussetzungen zur Leberdurchblutungsmessung nach der BRADLEYschen Methode werden diskutiert unter besonderer Berücksichtigung der Frage nach der Einstellung eines steady state im Plasma; dazu wird an 30 Patienten innerhalb 90 Minuten ein doppelter BSP-Test ausgeführt. Bei 40 weiteren Patienten wird zur Klärung der Frage nach der Wiederholbarkeit von BSP-Tests die Probe nach 8 bzw. 3 Tagen wiederholt. Als Ergebnis der Versuche wird festgestellt, daß bei sofortiger BSP-Zweitbelastung der zweite Wert bei gesunden und erst recht bei leberkranken Patienten z. T. weit über dem ersten Wert liegt; deshalb dürfte auch die Einstellung eines steady state, wie es zur Leberdurchblutungsmessung nach BRADLEY gefordert wird, selbst bei ungestörter Leberfunktion problematisch sein. Weiter wird dargelegt, daß der BSP-Test ohne Einschränkung nach 8 Tagen wiederholt werden kann. Auch bei Wiederholung nach 3 Tagen zeigen sich keine bedeutenden Unterschiede zwischen erstem und zweitem Ergebnis. Die statistische Auswertung der Versuche bestätigt unsere Schlußfolgerungen.

LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Pezold, F. A. :
Z. ges. exp. Med. 121: 600 (1953)
- (2) Seligson, D. ; Marino, J. and Dodson, E. :
Clin. Chem. 3: 638 (1957)
- (3) Andrews, H. W. H. :
J. Physiol., Lond. 143: 490 (1958)
- (4) Brauer, R. W. ; Pessotti, R. L. and Krebs, J. S. :
J. clin. Invest. 34: 35 (1955)
- (5) Hanusch, A. ; Henchel, G. und Steiner, G. :
Schweiz. med. Wschr. 29: 710 (1958)
- (6) Bradley, S. E. ; Ingelfinger, F. ; Bradley, G. and Curry, J. :
J. clin. Invest. 24: 890 (1945)
- (7) Bradley, S. E. :
New Engl. J. Med. 240: 456 (1949)
- (8) Piller, M. :
Experientia 16: 321 (1960)
- (9) Adler, H. und Reimann, F. :
Z. exper. Med. 47: 617 (1925)
- (10) Schellong, F. und Eisler, B. :
Z. exper. Med. 58: 738 (1928)
- (11) Zilversmith, D. B. and Shore, M. L. :
Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 86: 442 (1954)
- (12) Mendeloff, A. I. ; Kramer, P. ; Ingelfinger, F. J. and Bradley, S. E. :
Gastroenterology 13: 222 (1949)
- (13) Kerr, W. J. ; Delprat, G. D. ; Epstein, N. N. and Dunievits, M. :
J. Amer. Med. Assoc. 85: 942 (1925)
- (14) Hanzon, V. :
Acta physiol. scand. 28: 1 (1952)
- (15) Bollmann, J. L. in:
Brauers liver function: 291 (Wash. 1958)
- (16) Krebs, J. S. and Brauer, R. W. :
Fed. Proc. 1: 310 (1949)

- (17) Wheeler, H. O. ; Meltzer, J. J. ; Epstein, R. M. and Bradley, S. E. :
J. clin. Invest. 37: 942 (1958)
- (18) Piller, M. :
Gastroenterologia 95: 18 (1961)
- (19) Krebs, J. S. and Brauer, R. W. :
Amer. J. Physiol. 194: 37 (1958)
- (20) Monroe, L. S. and Kittinger, A. :
Amer. J. Gastroent. 31: 634 (1959)
- (21) Combes, B. :
J. clin. Invest. 38: 1426 (1959)
- (22) Meltzer, J. J. ; Wheeler, H. and Cronston, W. J. :
Proc. Soc. exp. Biol., N. Y. 100: 174 (1959)
- (23) Grodsky, G. M. ; Carbone, J. V. and Franska, R. :
Nature, Lond. 183: 469 (1959)
- (24) Krebs, J. S. :
Amer. J. Physiol. 197: 292 (1959)
- (25) Lorber, S. H. and Shay, H. :
Gastroenterology 20: 262 (1952)
- (26) Wirts, C. W. and Cantarow, A. :
Amer. J. Digest. Dis. 9: 101 (1942)
- (27) Braun, G. ; Mex, A. und Pezold, F. A. :
Dtsch. Arch. klin. Med. 200: 520 (1953)
- (28) Herken, H. und Stapenhorst, K. :
Dtsch. Arch. klin. Med. 202: 52 (1955)
- (29) Pezold, F. A. und Kessel, M. :
Dtsch. Arch. klin. Med. 204: 518 (1957)
- (30) Clodi, P. H. ; Schnack, H. und Wewalka, F. :
Klin. Wschr. 37: 1195 (1959)
- (31) Wheeler, H. O. ; Epstein, R. M. ; Robinson, R. R. and Snell, E. S. :
J. clin. Invest. 39: 236 (1960)
- (32) Castenfors, H. ; Eliasch, H. and Hultman, E. :
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12: 158 (1960)
- (33) Selkurt, E. W. :
Amer. J. Physiol. 175: 461 (1953)

- (34) Selkurt, E. W. :
Circulation Research 2: 155 (1954)
- (35) Castenfors, H. ; Eliasch, H. and Hultman, E. :
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 13: 489 (1961)
- (36) Lewis, A. E. :
Amer. J. Physiol. 163: 54 (1950)
- (37) Piller, M. und Schmid, R. :
Gastroenterologia 98: 129 (1962)
- (38) Brauer, R. W. in:
Liver Function: 295 (Wash. 1958)
- (39) Bradley, E. S. :
Klin. Wschr. 34: 617 (1956)
- (40) Pezold, F. A. in:
Müller-Seiferts Taschenbuch d. med. -klin. Diagn. : 231 (1962)
- (41) Frey, A. und Frey, M. :
Amer. J. Clin. Path. 19: 699 (1949)
- (42) Sherlock, S. ; Bearn, A. G. ; Billing, B. H. and Paterson, J. C. S. :
J. Lab. clin. Med. 35: 923 (1950)
- (43) Verschure, J. C. M. :
Acta med. scand. 142: 409 (1952)
- (44) Beugen, L. van:
Ned. T. Geneesk. 101: 445 (1957)
- (45) Hosemann, H. :
Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen
(Stuttg. 1949)

Herrn Prof. Dr. D. MICHEL bin ich
für die Überlassung des Themas
sowie für die wertvolle Unterstützung und die Korrektur der Arbeit
zu besonders großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK danke ich
für die Übernahme des Coreferates,

L E B E N S L A U F

Ich, Georg Wolfgang Janson-Müller, wurde am 16. März 1941 als Sohn des Abteilungsleiters Georg Müller und seiner Ehefrau Theodora, geb. Fähr, in Cottbus geboren. 1944 fiel mein Vater in Rußland; ein Jahr später kam ich mit meiner Mutter in den Westen. Von 1946 bis 1950 besuchte ich die Volksschule in Wald-Eischpach-Pfalz und anschließend von 1950 bis 1959 das Staatl. Mitsprach-Gymnasium in Kaiserslautern, wo ich im Februar 1959 die Reifeprüfung ablegte. Danach leistete ich meinen Krankenpfliegedienst im Stadt. Krankenhaus Kaiserslautern ab und begann im Sommersemester 1959 das Medizinstudium an der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg. Dort machte ich nach zwei Semestern die naturwissenschaftliche Vorprüfung und nach weiteren drei Semestern im Juli 1961 die ärztliche Vorprüfung. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München. Während meines klinischen Studiums familiarte ich zwei Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Podalben-Pfalz und weitere zwei Monate an der 1. Medizinischen Klinik der Universität München. Nach sechs klinischen Semestern an der Medizin. Universität be-schleüßte ich das medizinische Studium mit dem Staatsexamen am 21. Dezember 1964 in München. Am 29. September 1964 wurde ich von meinem Stiefvater, Dr. med. Philipp Janson, an Kindesstatt angenommen.

